

Studi *in-silico*: Screening Virtual Senyawa Triterpenoid pada *Canophyllum inophyllum* Sebagai Kandidat Inhibitor SARS-CoV-2

Suci Ramda Rena, Afdhal Muttaqin*, Dian Fitriyani

Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas,
Kampus Unand Limau Manis, Padang, 25163, Sumatera Barat, Indonesia

Info Artikel

Histori Artikel:

Diajukan: 2 Juni 2025
Direvisi: 18 Juli 2025
Diterima: 30 Agustus 2025

Kata kunci:

Main Protease
Molecular Docking
SARS-CoV-2
Triterpenoid

Keywords:

Main Protease
Molecular Docking
SARS-CoV-2
Triterpenoid

Penulis Korespondensi:

Afdhal Muttaqin
Email:
afdhalmuttaqin@sci.unand.ac.id

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi senyawa-senyawa triterpenoid dari tanaman (*Canophyllum inophyllum*) sebagai inhibitor SARS-CoV-2 melalui pendekatan *in-silico* menggunakan *molecular docking*. Dipilih sepuluh senyawa triterpenoid dan diuji afinitas ikatannya terhadap *main protease* (Mpro) SARS-CoV-2 (PDB ID:6W63). Hasil menunjukkan bahwa empat senyawa triterpenoid, diantaranya *oleanolic acid* (-8.2 kcal/mol), *friedelin* (-8.2 kcal/mol), *inophynone* (-8.1 kcal/mol), dan *epifriedelanol* (-8.2 kcal/mol) memiliki binding affinity yang lebih rendah dibandingkan ligand alami (X77 -8.0 kcal/mol) maupun ligand pembandingnya (paxlovid), yang mengindikasikan interaksi yang lebih kuat terhadap situs aktif protein. Diantara empat kandidat, hanya *oleanolic acid* yang membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada situs aktif protein, yang memperkuat kemungkinan peranannya sebagai inhibitor SARS-CoV-2. Temuan ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut, khususnya *oleanolic acid*, berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi Covid-19 berbasis bahan alam. Studi ini memberikan kontribusi awal dalam eksplorasi bahan alam sebagai sumber senyawa aktif untuk pengembangan terapi Covid-19 melalui pendekatan *in-silico*.

This study aims to identify the potential of triterpenoid compounds from tanaman (Canophyllum inophyllum) as SARS-CoV-2 inhibitors through an in-silico approach using molecular docking. Ten triterpenoid compounds were selected and their binding affinity to the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 (PDB ID: 6W63) was tested. The results showed that four triterpenoid compounds, including oleanolic acid (-8.2 kcal/mol), friedelin (-8.2 kcal/mol), inophynone (-8.1 kcal/mol), and epifriedelanol (-8.2 kcal/mol) had lower binding affinity compared to the natural ligand (X77 -8.0 kcal/mol) and its reference ligand (paxlovid -7.7 kcal/mol), indicating a stronger interaction with the active site of the protein. Among the four candidates, only oleanolic acid forms hydrogen bonds with amino acid residues in the active site of the protein, which strengthens its potential role as a SARS-CoV-2 inhibitor. This finding suggests that these compounds, especially oleanolic acid, have the potential to be further developed as natural product-based Covid-19 therapies. This study provides an initial contribution to the exploration of natural products as a source of active compounds for the development of Covid-19 therapies through an in-silico approach.

Copyright © 2025 Author(s). All rights reserved

I. PENDAHULUAN

Selama penyebaran Covid-19 yang meluas, para peneliti telah bekerja keras untuk mengembangkan terapi yang berhasil. Protein utama (Mpro) SARS-CoV-2, yang berperan dalam proses replikasi virus, telah diidentifikasi (PDB ID: 6W63) (Shitrit et al., 2020). Secara teori, dengan menghambat protein ini, maka siklus hidup virus dapat dihentikan. Secara spesifik, Mpro adalah protein nonstruktural dari virus corona yang telah diidentifikasi sebagai target potensial untuk pengembangan obat (Çubuk & Özbil, 2021). Sejauh ini, ada beberapa obat yang direkomendasikan untuk meredakan gejala Covid-19 yang parah. Contohnya adalah Paxlovid yang dikembangkan oleh Pfizer, yang terdiri dari dua komponen aktif, nirmatrelvir dan ritonavir (Bege & Borbás, 2024).

Pengembangan obat anti SARS-CoV-2 juga telah diterapkan dalam *docking* molekuler (Rena et al., 2022; Sumaryada, T., Pramudita, 2020). Protease utama (Mpro) yang terlibat dalam proses replikasi virus dapat dimanfaatkan sebagai protein target. Mpro tersedia dan dapat diunduh dari bank data protein dengan ID PDB: 6W63. Protein ini merupakan kompleks dari protein target, ligan alami X77, dan molekul air. Penelitian yang dilakukan oleh (Rena et al., 2022; Sumaryada, T., Pramudita, 2020), menggunakan protein target yang sama, yaitu 6W63 yang ditambatkan pada sejumlah tanaman herbal Indonesia. Dari penelitian tersebut didapat bahwa senyawa curcumin dan beta mangostin memiliki potensi dalam menghambat protein target. Namun, metode *molecular docking* bersifat prediktif sehingga hasilnya tidak selalu mencerminkan kondisi biologis secara nyata. *Docking* menganggap protein sebagai struktur yang *rigid* sedangkan pada kondisi biologis, protein bersifat dinamis, hal ini dapat menyebabkan kesalahan dalam prediksi interaksi. Oleh karena itu perlu divalidasi dengan simulasi lanjutan dengan *molecular dynamic*.

Penelitian ini juga menggunakan protein 6W63 sebagai protein target, dengan ligan X77 digunakan sebagai ligan alami, paxlovid sebagai ligan pembanding, dan sepuluh senyawa triterpenoid yang terkandung dalam *Canophyllum inophyllum*, termasuk asam oleonolat, friedelin, kanofilal, kalofilol, asam kanofilat, inofinon, isoinofinon, β -amirin, epifridelanol, dan skualena, sebagai ligan uji. Tamanu (*Canophyllum inophyllum*) telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional karena senyawa bioaktifnya, termasuk triterpenoid. *Canophyllum inophyllum* telah diteliti untuk menunjukkan efek anti-HIV dan sebagai antivirus (Wandi et al., 2022). Protein target terlebih dahulu di-*docking* kan dengan ligan alami, ligan pembanding, serta ligan uji. Hasil *molecular docking* terbaik akan dilanjutkan untuk tahap validasi dengan metode *molecular dynamic*.

II. METODE

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *in silico* dengan metode *molecular docking*. Protein target diunduh dari situs protein data bank (www.rscb.org) dan dilakukan preparasi. Preparasi dilakukan untuk membersihkan protein target dari ligan alami dan molekul air yang terikat. Tahap preparasi ini penting dilakukan karena keberadaan ligan alami dan molekul air dapat mengganggu proses *docking*, selain itu semakin kompleks makromolekul yang digunakan maka durasi docking akan semakin lama.

Metode *docking* dilakukan dengan menggunakan AutoDock-GPU pada Google Colab. Preparasi protein dilakukan dengan menggunakan AutoDock Tools 1.5.6. Protein target yang digunakan adalah Protease utama (Mpro) dari SARS-CoV-2. Struktur 3D protein diperoleh dari protein data bank (PDB ID: 6W63). Ligan uji dan ligan pembanding yang diunduh dari PubChem juga dilakukan preparasi menggunakan AutoDock Tools 1.5.6.

Protein preparasi dibuat dengan memisahkan protein dengan ligan alami dan molekul air, sedangkan ligan dibuat dengan menambahkan atom dan muatan hidrogen. Semua ligan yang digunakan dalam penelitian ini disiapkan sebelum di-*docking* ke protein target. Penambahan atom dan muatan hidrogen ke protein dan ligan dilakukan untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan dok. Konstruksi kotak grid untuk menentukan situs aktif, dengan mengikuti posisi ligan asli X77 dengan koordinat center_x = -20,021, center_y = 19,029, dan center_z = -27,588.

2.1 Validasi Molecular Docking dan Re-Docking

Metode *docking* validasi ini dilakukan untuk menilai penyimpangan yang terjadi selama proses docking sebelum dilakukan *docking* terhadap ligan uji. Pada tahap ini, protein target didocking terhadap ligan alaminya, dengan melihat besarnya nilai RMSD yang dihasilkan. RMSD (*Root Mean Square*

Deviation) menggambarkan penyimpangan yang terjadi selama proses docking. Nilai RMSD yang umumnya dijadikan nilai standar untuk *docking* molekular adalah persyaratan sebesar 2 Å (Rena et al., 2022). Pada redocking, dilakukan docking antara protein target terhadap ligan referensi dan ligan uji. Output dari tahap ini adalah afinitas pengikatan dan interaksi residu-ligan. Pada docking molekular, nilai afinitas pengikatan yang diharapkan adalah nilai negatif.

III. HASIL DAN DISKUSI

Hasil yang diperoleh pada simulasi docking berupa nilai afinitas pengikatan. Semakin negatif afinitas pengikatan, maka ikatan yang dihasilkan semakin stabil (Meiyanto, 2012; Ruswanto et al., 2022). Afinitas pengikatan digunakan untuk menggambarkan bagaimana ligan berikatan dengan protein target. Hasil afinitas pengikatan disajikan pada Tabel 1. Berdasarkan hasil yang diperoleh, afinitas pengikatan yang dihasilkan oleh ligan alami lebih baik daripada ligan uji paxlovid. Dari sepuluh ligan uji, ada beberapa senyawa yang menghasilkan afinitas pengikatan terbaik, antara lain oleanolic acid, friedelin, inofginon, dan epifriedelanol.

Nilai antara -5 kcal/mol sampai -7 kcal/mol menunjukkan adanya afinitas yang sama, cukup stabil tetapi tidak terlalu kuat. Nilai di bawah -7 kcal/mol menunjukkan interaksi yang lebih kuat dan stabil, secara umum kisaran ini dianggap baik dan menjanjikan dalam docking (Perdana & Permana, 2021; Suryadewi & Pratama, 2022). Pada docking yang memiliki ligan asli atau ligan referensi, nilai afinitas pengikatan yang diharapkan untuk ligan uji harus lebih negatif daripada afinitas pengikatan ligan asli atau ligan referensi. Hal ini menunjukkan bahwa ligan uji dapat menjadi inhibitor alternatif yang lebih kuat daripada ligan asli. Namun, jika afinitas pengikatan yang dihasilkan terlalu negatif, perlu untuk memeriksa apakah nilainya realistis. Afinitas pengikatan yang terlalu negatif disebabkan oleh artefak dari model atau simulasi yang tidak akurat, dan tidak selalu mencerminkan interaksi yang sebenarnya.

Tabel 1 Hasil *molecular docking* 6W63 dengan ligan

Nama Ligan	Binding affinity (kcal/mol)
<i>Native ligand</i>	
X77	-8.0
<i>Ligan Pembanding</i>	
Paxlovid	-7.7
<i>Ligan Uji</i>	
Oleanolic acid	-8.2
Friedelin	-8.2
Canophyllal	-7.9
Canophyllol	-8.0
Canophylic acid	-7.7
Inophynone	-8.1
Isoinophynone	-7.8
β-amyrin	-7.8
Epifriedelanol	-8.2
Squalene	-5.5

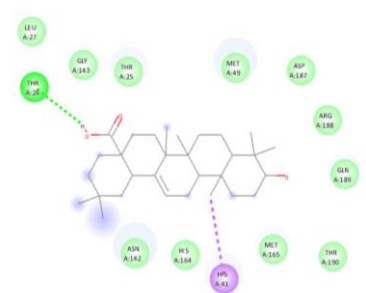
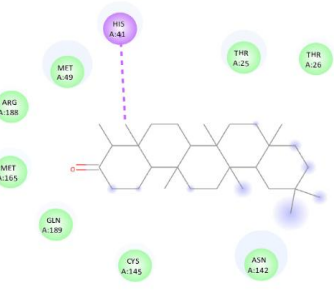
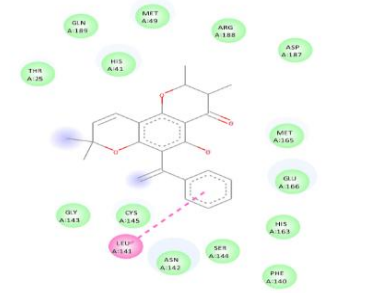
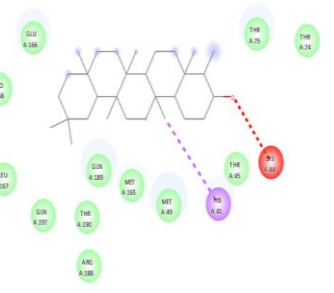
Selain afinitas pengikatan, interaksi antara residu dan ligan juga perlu diperhatikan karena melalui visualisasi ini diperoleh informasi tentang pengikatan ligan terhadap protein target. Residu tersebut meliputi asam amino yang membentuk ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, atau interaksi elektrostatis dengan ligan. Berdasarkan visualisasi pada Tabel 2, ligan alami X77 berinteraksi dengan 19 residu asam amino dan membentuk 3 ikatan hidrogen. Sementara itu, ligan referensi (paxlovid) berinteraksi dengan 21 residu asam amino dan membentuk 5 ikatan hidrogen.

Berdasarkan visualisasi, ligan oleanolic acid berinteraksi dengan 13 residu asam amino pada protein target dan menghasilkan 1 ikatan hidrogen. Sementara tiga ligan uji lainnya tidak membentuk ikatan hidrogen. Dalam lingkungan biologis, kestabilan interaksi tidak hanya ditentukan oleh afinitas pengikatan, tetapi juga oleh jenis interaksi, terutama ikatan hidrogen yang mempertahankan orientasi ligan. Secara teoritis, semakin negatif nilai afinitas pengikatan, semakin besar afinitas atau kekuatan pengikatan ligan pada protein target. Oleanolic acid menunjukkan afinitas tertinggi, diikuti oleh ligan

pH dan keberadaan molekul pengganggu. Jadi, meskipun afinitas pengikatannya lebih lemah, banyak interaksi ikatan hidrogennya dapat membuat paxlovid lebih andal dan selektif.

Oleanolic acid dengan hanya 1 ikatan hidrogen yang terbentuk, mungkin mengalami orientasi yang kurang stabil daripada paxlovid dan ligan asli, terutama ketika harus bersaing dalam lingkungan biologis yang lebih kompleks. Meskipun afinitas pengikatan yang dihasilkan lebih kuat, kurangnya ikatan hidrogen dapat menyebabkan pelepasan yang lebih cepat dan ketidakstabilan dalam beberapa kondisi. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar energi pengikatan yang dihasilkan berasal dari ikatan lain. Jika tempat pengikatan cukup stabil dan tidak banyak persaingan, oleanolic acid kemungkinan besar masih berfungsi dengan baik sebagai penghambat yang kuat.

Tabel 2 Interaksi residu asam amino terhadap ligand uji

Oleanolic Acid	Friedelin
 Hydrogen bond : THR A:26 Hydrophobic bond : LEU A:27, GLY A:143, THR A:25, MET A:49, ASP A:187, ARG A:188, GLN A:189, THR A:190, MET A:165, HIS A:41, HIS A:164, ASN A:142 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Pi-Sigma	 Hydrogen bond : - Hydrophobic bond : HIS A:41, MET A:49, THR A:25, THR A:26, ARG A:188, MET A:165, GLN A:189, CYS A:145, ASN A:142 Interactions - van der Waals - Pi-Sigma
Inophynone	Epifriedelanol
 Hydrogen bond : - Hydrophobic bond : GLN A:189, MET A:49, ARG A:188, ASP A:187, HIS A:41, THR A:25, MET A:165, GLU A:166, HIS A:163, CYS A:145, GLY A:143, LEU A:141, ASN A:142, SER A:144, PHE A:140 Interactions - van der Waals - Amide-Pi Stacked	 Hydrogen bond : - Hydrophobic bond : GLU A:166, THR A:25, THR A:24, PRO A:168, LEU A:167, THR A:190, GLN A:189, MET A:165, MET A:49, HIS A:41, THR A:45 Interactions - van der Waals - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Sigma

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil docking, diperkirakan sebanyak 4 senyawa mampu menghambat SARS-CoV-2. Senyawa terbaik yang teridentifikasi dari *Canophyllum inophyllum* adalah oleanolic acid, friedelin, inophynone, dan epifriedelanol. Secara umum oleanolic acid menghasilkan afinitas pengikatan dan stabilitas struktural terbaik dibandingkan dengan ligan uji lainnya, sehingga melalui studi docking molekuler, oleanolic acid berpotensi sebagai penghambat SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

- Bege, M., & Borbás, A. (2024). The Design, Synthesis and Mechanism of Action of Paxlovid, a Protease Inhibitor Drug Combination for the Treatment of COVID-19. *Pharmaceutics*, 16(2), 217. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020217>
- Çubuk, H., & Özbil, M. (2021). Comparison of clinically approved molecules on SARS-CoV-2 drug target proteins: A molecular docking study. *Turkish Journal of Chemistry*, 45(1), 35–41. <https://doi.org/10.3906/KIM-2008-35>
- Meiyanto, E. (2012). DOCKING KURKUMIN DAN SENYAWA ANALOGNYA PADA RESEPTOR PROGESTERON: STUDI INTERAKSINYA SEBAGAI Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 13(2), 55–60. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v13i2.10>
- Perdana, A. T., & Permana, A. A. (2021). MOLECULAR DOCKING SENYAWA POTENSIAL ANTICOID-19 SECARA IN SILICO. *JIKA (Jurnal Informatika)*, 5(2), 159. <https://doi.org/10.31000/jika.v5i2.4516>
- Rena, S. R., Nurhidayah, N., & Rustan, R. (2022). Analisis Molecular Docking Senyawa Garcinia Mangostana L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2. *Jurnal Fisika Unand*, 11(1), 82–88. <https://doi.org/10.25077/jfu.11.1.82-88.2022> <https://www.rscb.org/structure/6W63>. Accessed 22 May 2024
- Bege, M., & Borbás, A. (2024). The Design, Synthesis and Mechanism of Action of Paxlovid, a Protease Inhibitor Drug Combination for the Treatment of COVID-19. *Pharmaceutics*, 16(2), 217. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020217>
- Çubuk, H., & Özbil, M. (2021). Comparison of clinically approved molecules on SARS-CoV-2 drug target proteins: A molecular docking study. *Turkish Journal of Chemistry*, 45(1), 35–41. <https://doi.org/10.3906/KIM-2008-35>
- Meiyanto, E. (2012). DOCKING KURKUMIN DAN SENYAWA ANALOGNYA PADA RESEPTOR PROGESTERON: STUDI INTERAKSINYA SEBAGAI Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 13(2), 55–60. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v13i2.10>
- Perdana, A. T., & Permana, A. A. (2021). MOLECULAR DOCKING SENYAWA POTENSIAL ANTICOID-19 SECARA IN SILICO. *JIKA (Jurnal Informatika)*, 5(2), 159. <https://doi.org/10.31000/jika.v5i2.4516>
- Rena, S. R., Nurhidayah, N., & Rustan, R. (2022). Analisis Molecular Docking Senyawa Garcinia Mangostana L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2. *Jurnal Fisika Unand*, 11(1), 82–88. <https://doi.org/10.25077/jfu.11.1.82-88.2022> <https://www.rscb.org/structure/6W63>. Accessed 22 May 2024.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., & Yanuar, A. (2022). Computational Studies of Thiourea Derivatives as Anticancer Candidates through Inhibition of Sirtuin-1 (SIRT1). *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 25(3), 87–96. <https://doi.org/10.14710/jksa.25.3.87-96>
- Shitrit, A., Zaidman, D., Kalid, O., Bloch, I., Doron, D., Yarnizky, T., Buch, I., Segev, I., Ben-Zeev, E., Segev, E., & Kobiler, O. (2020). Conserved interactions required for inhibition of the main protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Scientific Reports*, 10(1), 20808. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77794-5>
- Sumaryada, T., Pramudita, C. A. (2020). Molecular Docking Evaluation of Some Indonesian's Popular Herbs for a Possible COVID-19 Treatment. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(3), 9827–9835. <https://doi.org/10.33263/BRIAC113.98279835>

- Suryadewi, K. D., & Pratama, I. P. A. A. C. (2022). Uji Senyawa Mirisetin Sebagai Antiinflamasi Melalui Pendekatan In Silico Molecular Docking. *Acta Holistica Pharmaciana*, 4(1), 39–47. <https://doi.org/10.62857/ahp.v4i1.64>
- Suryani, Y., Taupiqurrohman, O., Rikani, A., & Paujiah, E. (2018). Insilico docking studies of daidzeion compounds as selective estrogen receptor modulator (SERMS) breast cancer. *MATEC Web of Conferences*, 197, 03009. <https://doi.org/10.1051/matecconf/201819703009>
- Wandi, I. A., Samudra, J. A., Khoirul Umam, R. N., Asih, R. S., Nafiah, M., Nur Jannah, S., & Ferniah, R. S. (2022). Eksplorasi Senyawa Antiretroviral dari Biji Tanaman *Calophyllum inophyllum* L. sebagai Alternatif Obat AIDS secara In Silico. *Bioma : Berkala Ilmiah Biologi*, 24(1), 24–29. <https://doi.org/10.14710/bioma.24.1.24-29>